



Lista de países con licencia

Producto: Bexsero

BELGICA

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Tél/Tel: +39 0577 243638
Italië/Italie/Italien

BULGARIA

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Тел.: +39 0577 243638
Италия

REPUBLICA CHECA

Novartis s.r.o.
Vaccines & Diagnostics
Gemini B
Na Pankráci 1724/129
140 00 Prague 4
Czech Republic
+420 225 775 111

DINAMARCA

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Tlf: +39 0577 243638
Italien

ALEMANIA

Novartis Vaccines Vertriebs GmbH
Rudolf-Diesel-Ring 27
D-83607 Holzkirchen
Tel: + 49 (8024) 646 5777

ESTONIA

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Tel: +39 0577 243638
Itaalia

GRECIA

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

ESPAÑA

Novartis Vaccines and Diagnostics, S.L.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
tel: +34 93.306.42.00

FRANCIA

Novartis Vaccines and Diagnostics SAS

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840

LITUANIA

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Tel: +39 0577 243638
Italija

LUXEMBURGO

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Tél/Tel: +39 0577 243638
Italie/Italien

HUNGRIA

Novartis Hungária Kft.
Vakcina Divízió
Bartók Béla út 43-47.
H-1114 Budapest
Tel.: + 36 1279 1744

MALTA

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Tel: +39 0577 243638
L-Italja

HOLANDA

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Tel: +39 0577 243638
Italië

NORUEGA

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Tlf: +39 0577 243638
Italia

AUSTRIA

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

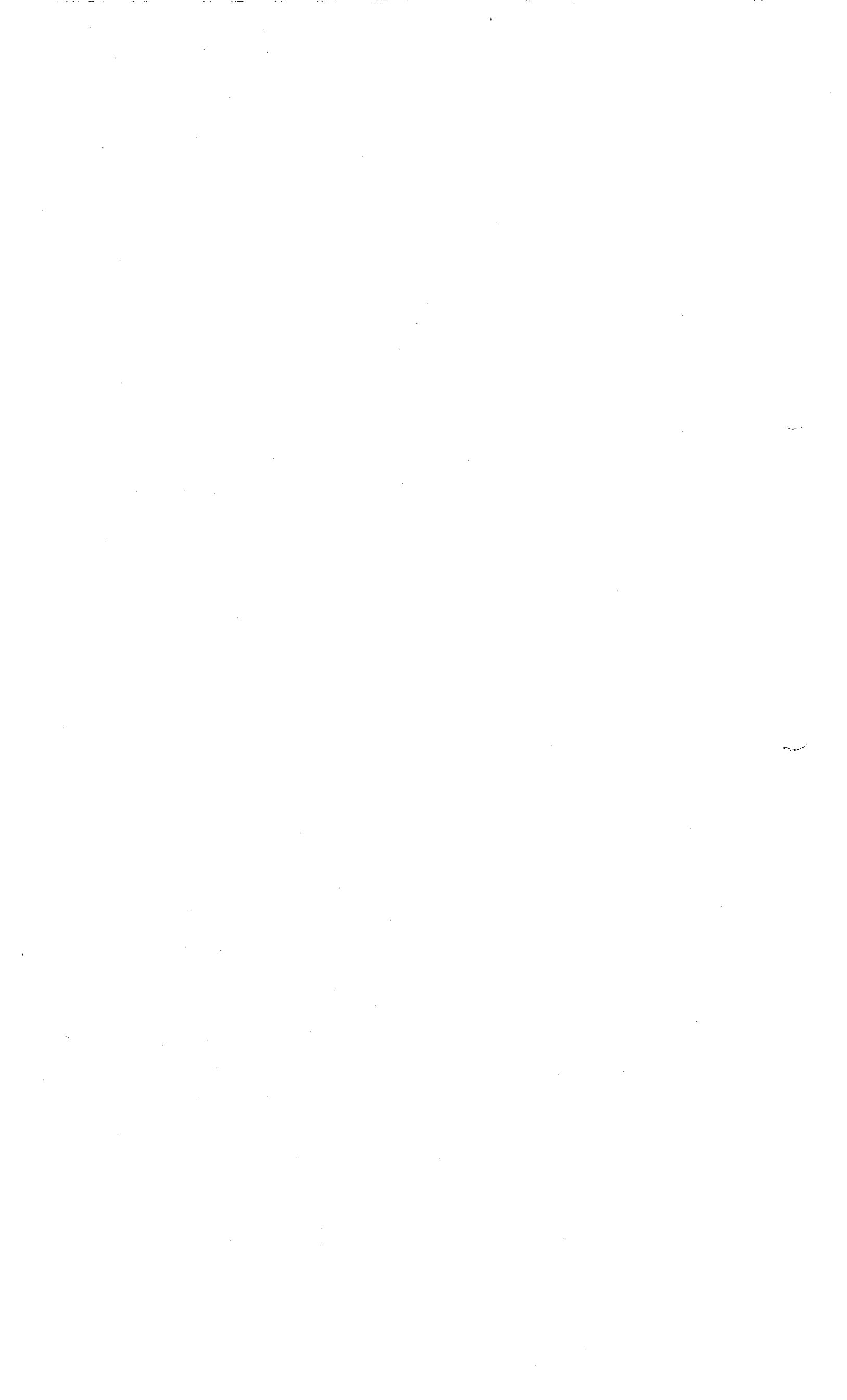
POLONIA

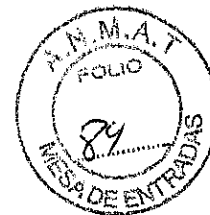
Novartis Poland Sp. z. o. o.
Marynarska 15
02-674 Warszawa
Polska
Tel: +48 22 3754888

PORTUGAL

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado





Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Septiembre 2013

Confidencial

Lista de países con licencia
Page 2 of 2

10 rue Chevreul
92 150 Suresnes France
tél: 00 33 1 55 49 00 30

Rua do Centro Empresarial, Edifício 8
Quinta da Beloura
2710-444 Sintra
Tel: +351 21 000 8600

CROACIA

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Tel: +39 0577 243638
Italiya

RUMANIA

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Tel: +39 0577 243638
Italia

IRLANDIA

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Tel: +39 0577 243638
Italy

ESLOVENIA

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Tel: +39 0577 243638
Italiya

ISLANDIA

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Sími: +39 0577 243638
Ítalía

REPÚBLICA DE ESLOVAQUIA

Novartis Slovakia s.r.o.
Galvaniho 15/A
821 08 Bratislava
Slovenská republika
Tel: + 421 2 5070 6111

ITALIA

Novartis Vaccines and Diagnostics s.r.l.
Via Fiorentina 1
53100 Siena
Tel: 800867121

FINLANDIA

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Puh/Tel: +39 0577 243638
Italia/Italien

CHIPRE

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Τηλ: +39 0577 243638
Ιταλία

SUECIA

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Tel: +39 0577 243638
Italien

LETONIA

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Tel: +39 0577 243638
Itālija

INGLATERRA

Novartis Vaccines and Diagnostics Limited
Gaskill Road Speke
Liverpool L24 9GR
Tel: +44(0) 845 745 1500


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO

1) INTRODUCCIÓN GENERAL

Nombre del producto: BEXSERO®

Laboratorio productor: NOVARTIS VACCINES and DIAGNOSTICS S.r.l.

Sitio de Fabricación y empaque:


Granel:

Nombre y Domicilio	Responsabilidad
Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Bellaria-Rosia 53018 Sovicille Italia (Rosia)	Elaboración, almacenamiento, y pruebas de control de calidad de las Semillas Maestra y de Trabajo de: <ul style="list-style-type: none"> • Proteína recombinante de fusión NHBA • Proteína recombinante de fusión fHbp • Proteína recombinante NadA • Vesículas de Membrana Externa (OMV) Fermentación, cosecha, y purificación de: <ul style="list-style-type: none"> • Vesículas de Membrana Externa (OMV) Filtración estéril de: <ul style="list-style-type: none"> • Vesículas de Membrana Externa (OMV) Pruebas de control de calidad de: <ul style="list-style-type: none"> • Proteína recombinante de fusión NHBA • Proteína recombinante de fusión fHbp • Proteína recombinante NadA • Vesículas de Membrana Externa (OMV) Liberación de lote del Principio Activo a granel de: <ul style="list-style-type: none"> • Proteína recombinante de fusión NHBA • Proteína recombinante de fusión fHbp • Proteína recombinante NadA • Vesículas de Membrana Externa (OMV)
Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Via Fiorentina, 1 53100 Siena	Almacenamiento (copias) y pruebas de control de calidad de las Semillas Maestra y de Trabajo para: <ul style="list-style-type: none"> • Proteína recombinante de fusión NHBA

Italia (Siena)	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína recombinante de fusión fHbp • Proteína recombinante NadA • Vesículas de Membrana Externa (OMV) <p>Fermentación, cosecha, y purificación de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vesículas de Membrana Externa (OMV) <p>Pruebas de control de calidad de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteína recombinante de fusión NHBA • Proteína recombinante de fusión fHbp • Proteína recombinante NadA • Vesículas de Membrana Externa (OMV)
Sandoz GmbH Biochemiestraße 10 A-6250 Kundl Austria (Kundl)	<p>Fermentación, cosecha, y purificación de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteína recombinante de fusión NHBA • Proteína recombinante de fusión fHbp • Proteína recombinante NadA <p>Pruebas de control de calidad de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteína recombinante de fusión NHBA • Proteína recombinante de fusión fHbp • Proteína recombinante NadA

Formulación, Empaque 1° y 2°:

Nombre y Domicilio	Responsabilidad
Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Bellaria-Rosia 53018 Sovicille Italia (Rosia)	Formulación, llenado, inspección, etiquetado, y empaque Pruebas de control de calidad Liberación de lote de Bexsero
Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Via Fiorentina, 1 53100 Siena Italia (Siena)	Pruebas de control de calidad


Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jeroncio
 Director Técnico
 MN 14840


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Forma Farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE

Fórmula declarada en la etiqueta: Composición Cualitativa:

BEXSERO

Una dosis (0,5 ml) contiene:

Proteína recombinante de fusión NHBA de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B ^{1,2,3}	50 µg
Proteína recombinante NadA de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B ^{1,2,3}	50 µg
Proteína recombinante de fusión fHbp de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B ^{1,2,3}	50 µg
Vesículas de la membrana externa (OMV) de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B cepa NZ98/254 medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4 ²	25 µg

¹ producida en células *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante

² adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (antígeno de *Neisseria* de unión a heparina), NadA (adhesina A de *Neisseria*), fHbp (proteína de unión al factor H).

Excipientes: Cloruro de sodio 3,125 mg, histidina 0,776 mg, sacarosa 10 mg y agua para inyectables hasta 0,5 ml.

1.1 Nomenclatura

Código ATC: J07AH09

Nombre común:

**VACUNA MENINGOCÓCICA MULTICOMPONENTE DEL GRUPO B
(RECOMBINANTE, ADSORBIDA)**

Componentes Activos del Producto Terminado


Antígeno	Descripción
Proteína recombinante de fusión NHBA (rp287-953)	Proteína recombinante de fusión NHBA del serogrupo B de <i>N. meningitidis</i> . El NHBA (Antígeno de Unión a Heparina Neisserial o 287) se deriva de la Cepa NZ98/254 y se funde con la Proteína Accesoria 953, derivada de la Cepa 2996
Proteína recombinante NadA (rp961c)	Proteína recombinante NadA del serogrupo B de <i>N. meningitidis</i> . La NadA (adhesina Neisserial A o 961c) se deriva de la Cepa 2996

 **Novartis Argentina S.A.**
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840

 **Novartis Argentina S.A.**
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11621
Apoderado

Proteína recombinante de fusión fHbp (rp936-741)	Proteína recombinante de fusión fHBP del serogrupo B de <i>N. meningitidis</i> . La fHBP (Proteína de Unión a factor H o 741) se deriva de la Cepa MC58 y se funde con la Proteína Accesoría 936, derivada de la cepa 2996
Vesículas de la membrana externa (OMV)	Vesículas de la membrana externa (OMV) de la Cepa NZ98/254 del serogrupo B de <i>N. meningitidis</i> medida como la cantidad de proteína total que contiene PorA P1.4

rp: proteína recombinante


Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jeroncio
 Director Técnico
 MN 14840


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Gestor Técnico - M.N. 11821
 Apoderado

PRINCIPIO ACTIVO

Proteína Recombinante de Fusión NHBA

1) INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1 Caracterización

1.1.2 Elucidación de la Estructura y otras Características

La proteína recombinante de fusión NHBA (proteína 287-953) es un producto de proteína de fusión de 287 (Antígeno de Unión a Heparina Neisserial o NHBA), un componente antigénico principal, y 953, una proteína accesoria con una actividad bactericida menos pronunciada pero que aumenta la inmunogenicidad de su contraparte fusionada. En la naturaleza, el NHBA se expresa sobre la superficie celular de *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*). El NHBA es capaz de unirse a heparina, y la unión a sulfato de heparina está asociada con una resistencia aumentada a la actividad asesina de los sueros humanos normales (Serruto et al., 2010).

La Proteína 287 está derivada de la Cepa NZ98/254 (también denominada 394/98) del serogrupo B de *N. meningitidis* y la Proteína 953 está derivada de la Cepa 2996 del serogrupo B. Las Proteínas 287 y 953 también se identifican en la literatura como Antígenos GNA2132 (o NMB2132) y GNA1030 (o NMB1030) derivados de Genomas, respectivamente, con base en la minería de genomas o el enfoque de vacunología inversa (Giuliani et al., 2006). La proteína de fusión se expresa vía fermentación bacteriana por métodos de tecnología estándares de ADN recombinante en *Escherichia coli* (*E. coli*) por el uso de un sistema de vector de plásmidos, de acuerdo con lo brevemente descrito a continuación.

La proteína recombinante de fusión NHBA está compuesta por 26-492 Aminoácidos de Antígeno 287 y por 20-187 Aminoácidos de Antígeno 953, donde las dos proteínas están vinculadas por seis aminoácidos. El género de fusión se clonó en el Vector de Expresión pET-24b(+). El clon resultante, 287-953-K, se introdujo posteriormente en la cepa BL21(DE3) de *E. coli*, donde la expresión de la proteína recombinante de fusión NHBA se indujo por Isopropil- β -D-tiogalactopiranosida (IPTG).

La proteína de fusión se cosecha vía centrifugación, se filtra, y purifica a través de un serie de columnas cromatográficas. Los pasos de purificación eliminan la mayoría de las proteínas de células huésped de *E. coli*. Además, los pasos cromatográficos dan lugar a una reducción en el nivel de endotoxinas. Luego de los pasos de purificación de columna, el granel resultante se somete a diafiltración seguido por un paso de filtración de 0,2 μ m. El granel concentrado se almacena a $\leq -15^{\circ}\text{C}$.

Propiedades de la Proteína



Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jergovic
Director Técnico
MN 14840



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzan
Gle. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

La secuencia de aminoácidos predicha a partir de la secuencia de nucleótidos conocida da cuenta de una cadena de polipéptidos de 644 aminoácidos con un punto isoeléctrico teórico (pI) de 5.1.

El principio activo, proteína recombinante de fusión NHBA, purificado tiene un peso molecular teórico (PM) de 67,859 Da con base en la secuencia de aminoácidos derivada a partir del cálculo por el servidor de Proteómicas del Sistema de Análisis Experto (Expasy). La masa molecular de 67,7 kDa hallada en el análisis es consistente con el valor teórico esperado (67,728 Da) para la proteína con la eliminación inicial de metionina (met). La eliminación de Met también fue confirmada por el mapeo de péptidos.

La SDS-PAGE bajo condiciones de reducción, utilizada para determinar la pureza de la proteína recombinante de fusión NHBA en el granel, ha confirmado la presencia de un banda de polipéptido simple con un peso molecular aparente de aproximadamente 85 kDa.

Niveles de Estructura de la Proteína

Se evaluaron las estructuras primarias, secundarias, terciarias, y cuaternarias del principio activo, proteína recombinante de fusión NHBA. La secuencia de aminoácidos fue confirmada por digestión enzimática y S-carboximetilación (RPC) bajo condiciones de reducción, seguido por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC) - espectroscopía de masas ESI q- TOF. La RP-HPLC/RPC de los péptidos digeridos confirma que el principio activo está en su forma oxidada principal (S-S). Las estructuras secundarias y terciarias fueron confirmadas por dicroísmo circular y fluorescencia. La estructura cuaternaria se evaluó por Cromatografía líquida de alto rendimiento- Dispersión de Luz Láser de Ángulos Múltiples con Exclusión de Tamaño (SEC-MAALS HPLC), que confirmó que el peso molecular lote a lote y el radio hidrodinámico eran consistentes.

Características Físico-químicas

El principio activo purificado en solución de tampón es un líquido claro incoloro, libre de partículas visibles.

Características Biológicas e Inmunológicas

Los estudios de caracterización biológica e inmunológica se sintetizan en la siguiente tabla.

Tabla 1 Estudios de Caracterización Biológica e Inmunológica

Descripción del Estudio	Referencia
Protección de ratones infantiles, ratas infantiles, y humanos contra la cepa 287 derivada de NZ NZ98/254 unida a la superficie de bacterias vivas de 7 cepas capsulares del grupo B o C en presencia del complemento.	Welsh et al., 2003
Inmunogenicidad de 287 en sujetos humanos en recuperación de una enfermedad meningocócica y producción de anticuerpos inmunoprotectores.	Serruto et al., 2010
Producción de anticuerpos inmunoprotectores contra 287 en sujetos humanos.	Giuliani et al., 2010
El efecto de heparina sobre la resistencia de antígenos de <i>N. meningitidis</i> no encapsulada.	Serruto et al., 2010
Inducción de 953 por base.	Serruto et al., 2010

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzián
 Gle. de San Roque, 2002
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jernóvic
 Director Técnico
 MN 14840

Inducción de 953 por choque osmótico.	Weber et al., 2006
Preparación de proteína de fusión 286 y 953.	Giuliani et al., 2006

1.1.3 Impurezas

Impurezas relacionadas con el Proceso

Impurezas relacionadas con el Proceso Endógeno

Las impurezas relacionadas con el proceso endógeno incluyen ADN, proteínas de las células huésped (HCP), y endotoxina. La depuración de las tres impurezas se tomó en cuenta en la validación del proceso, donde el control de impurezas se demostró en pasos intermedios y en el nivel de granel concentrado.

Impurezas relacionadas con el Proceso Exógeno

Las impurezas relacionadas con el proceso exógeno incluyen Isopropil- β -D-1-tiogalactopiranosida (IPTG), polipropilén glicol (PPG), y kanamicina. IPTG y PPG se tomaron en cuenta en la validación de depuración para la proteína recombinante de fusión NHBA. Se llevó a cabo un cálculo del peor escenario de la cantidad de impureza de kanamicina relacionada con el proceso exógeno potencialmente presente en la formulación final y se determinó que era de 0,75 μ g/dosis. En este cálculo se supuso una mayor concentración de cada antígeno que la planeada. Una evaluación toxicológica, llevada a cabo para evaluar el riesgo de la exposición de infantes a kanamicina por vacunación, indicó que no existen problemas de seguridad asociados con 0,75 μ g de kanamicina por dosis. La cantidad esperada de kanamicina en una dosis simple en concentraciones propuestas de antígeno sería de aproximadamente 0,004 μ g.



Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11821
Apoderado

2) PROCESO DE PRODUCCIÓN

2.1 Elaborador

Nombre y Domicilio	Responsabilidad
Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Bellaria-Rosia 53018 Sovicille Italia (Rosia)	Elaboración, almacenamiento, y pruebas de control de calidad de las Semillas Maestra y de Trabajo Pruebas de control de calidad Liberación de lote del granel concentrado de proteína recombinante de fusión NHBA
Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Via Fiorentina, 1 53100 Siena Italia (Siena)	Almacenamiento (copias) y pruebas control de calidad de las Semillas Maestra y de Trabajo Pruebas de control de calidad
Sandoz GmbH Biochemiestraße 10 A-6250 Kundl Austria (Kundl)	Fermentación, cosecha, y purificación de proteína recombinante de fusión NHBA Pruebas de control de calidad

2.2 Descripción del proceso de elaboración y controles del proceso

Proceso de Fermentación

La producción se basa en un sistema de lote de semillas. Se utilizan semillas de trabajo de *Escherichia coli* (*E. coli*) 287-953K (que contienen el plásmido codificante para la proteína recombinante de fusión NHBA) para preparar un inóculo. Durante el paso de fermentación, se expande el cultivo de *E. coli*, la proteína recombinante se expresa intracelularmente (luego de la inducción), y se cosecha. Se hace notar que durante la inoculación y las etapas tempranas de expansión del cultivo, se agrega kanamicina a 25 µg/ml y 30 µg/ml, respectivamente. El lote de fermentación se define como el producto de una operación de fermentación simple hasta la cosecha.

Proceso de Aislamiento

Una vez cosechado el caldo, las bacterias se separan del sobrenadante vía centrifugación. El sobrenadante se descarga y con el fin de asilar la proteína recombinante la pasta celular resultante se homogeneiza. Luego de la solubilización de urea y el ajuste del pH, el material se centrifuga y se aplica sobrenadante a una columna de cromatografía.

Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jeroncio
 Director Técnico
 MN 14840

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imizian
 Gré. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado


Proceso de Purificación

Las últimas series de pasos en la elaboración a granel son los pasos de purificación donde la proteína recombinante se pasa a través de una serie de columnas de cromatografía y se filtra. Un lote de aislamiento/purificación se define como el producto de una operación de aislamiento/purificación simple consecutiva a partir de caldo de cultivo (HB) hasta el granel concentrado (CB).

Llenado, Almacenamiento y Transporte (Traslado)

El granel concentrado de proteína recombinante de fusión NHBA se distribuye en botellas PETG de 1 l. El material de proteína recombinante de fusión NHBA se congela y almacena a $\leq -15^{\circ}\text{C}$ como granel concentrado con poca biocarga. El granel concentrado de la proteína recombinante de fusión NHBA se despacha del sitio Kundi, Austria al sitio Rosia, Italia a $\leq -15^{\circ}\text{C}$. Una vez recibido, el granel concentrado se almacena a $\leq -15^{\circ}\text{C}$ en un área de cuarentena a baja temperatura hasta ser liberada por Aseguramiento de la Calidad antes de su uso en una formulación de vacuna.

Se proporciona un flujograma de la producción del granel concentrado de la proteína recombinante de fusión NHBA en la Figura 1.



Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Ste. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico - M.N. 11521
Apoderado

